

## 生物学的製剤の使い分け —臨床検査値による使い分け—

松野 博明

松野リウマチ整形外科院長

現在、関節リウマチ(rheumatoid arthritis ; RA)の治療に使われる生物学的製剤は8剤+バイオシミラー3剤が上市されているが、患者の状態に応じてどの生物学的製剤が最適かを判断する基準は確立されていない。ここでは臨床検査値からみた生物学的製剤の使い分けについて概説したい。

### 1. 妊娠反応がある場合の薬剤選択

わが国のガイドラインは妊娠中の生物学的製剤治療についてriskとbenefitを考慮して行うよう記載している。しかし、生物学的製剤はいずれも高分子化合物であることから胎盤が成熟し合胞体性栄養膜(syncytiotrophoblast ; STB)が完成までの1st trimester(妊娠3ヵ月まで)以降でないで母体血から胎児血へ入ることはない。したがって低分子化合物であるメトトレキサートと異なり、理論的にすべての生物学的製剤は1st trimesterであれば胎児への影響は少ないと考えられるが、2nd trimester(妊娠3～6ヵ月まで)以降はSTBが完成するため生物学的製剤はSTBに存在するFc receptor(FcR)を介して胎児に運ばれるようになる(逆に低分子化合物は胎児に移行されにくくなる)。

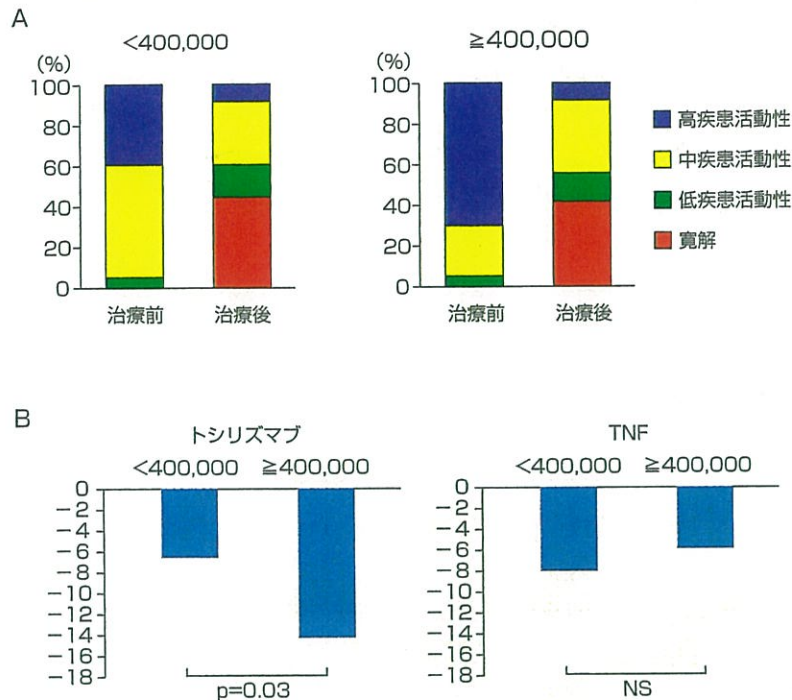
英国では英国リウマチ学会(The British Society for Rheumatology ; BSR)、リウマチにおける英国リウマチ従事者協会(British Health Professionals in Rheumatology ;

BHPR)によるガイドラインとしてインフリキシマブは妊娠16週まで、エタネルセプトとアダリブマブは2nd trimesterまで、また限定的としながらもFcをもたないセルトリズマブペゴルはFcRと結合することがないため3rd trimester(妊娠6ヵ月以降)まで治療可能としている<sup>1)</sup>が、現実的にインフリキシマブはメトトレキサートと併用するため妊娠判定以前に休薬する必要がある。またこのガイドラインではその他の生物学的製剤は臨床的エビデンスがないため推奨していない。

### 2. 感染リスクがある場合の薬剤選択

感染症がある場合、生物学的製剤による治療は禁忌であるが、種々の感染症に関する検査( $\beta$ -Dグルカン、クオンティフェロン、血算、リンパ球数など)で基準値限界に近い患者や高齢者、重篤な感染症の既往歴がある患者で感染リスクの高い患者の場合でも他に適切な治療法がなくどうしても生物学的製剤の治療が必要な場合、感染リスクの少ない薬剤を選択し治療すべきである。米国リウマチ学会(2015 ACR)のガイドラインでは重篤な感染症の既往歴を有する患者にはアバタセプトが推奨されている<sup>2)</sup>。TNF製剤の中では結核の発症率はエタネルセプトが低く<sup>3)</sup>、入院が必要な感染症発症率もエタネルセプトはアバタセプトと同等に低いことが報告されている<sup>4)</sup>。しかし、別の研究ではエタネルセプトの入院が必要な感染症

図 血小板数（40万）により比較したトシリズマブの反応性



A: DAS28-ESRのトシリズマブ治療前後の比較。治療前の血小板数40万( /μL)以上の症例は、40万未満の症例よりトシリズマブのより高い反応性を示す。  
 B: トシリズマブ, TNF 治療による CDAI の変化。トシリズマブは治療前の血小板数40万( /μL)以上の症例は、40万未満の症例より有意に CDAI を改善するが、TNF では治療前の血小板数による効果に差はない。  
 NS: not significant (文献6を一部改変)

発症率はアバタセプトより高くアバタセプトと同等なのはゴリムマブであると記されている<sup>5)</sup>。治療する医師はこれら過去のエビデンスを参考に薬剤選択すべきと思われる。

### 3. 血小板数による薬剤選択

TNFとIL-6はともに炎症性サイトカインであり、RAにおいていずれのサイトカインも軟骨破壊・関節破壊、リンパ球活性化、急性期蛋白誘導(C反応性蛋白の増加など)において同じような働きをする(サイトカインのredundancy; 重複)。しかし、血小板は骨髄巨核球をIL-6が刺激して産生されることから治療前の血小板数はIL-6阻害薬選択の指標になるのではないかと考えられる。そこでトシリズマブ治療前血小板数が40万( /μL) 未満の64症例と40万以上の23例を対象にトシリズマブの治療効果

を比較検討した<sup>6)</sup>。その結果、DAS28-ESRは40万以上の症例が未満の症例に比較して治療前の活動性が高かったにもかかわらず、トシリズマブの反応性は40万未満の症例より有意に良好であった(図A)。またCDAIも40万以上の症例は40万未満の症例に比較して有意な改善を示したが、TNF阻害薬による治療では治療前の血小板数による反応性に差はみられなかった(図B)。このことから生物学的製剤の選択として治療前の高い血小板数はトシリズマブ選択(サリルマブについても同様である可能性は高いがエビデンスはない)のメルクマールになると考えられる。

#### References

- 1 Flint J, et al. Rheumatology (Oxford). 2016 ; 55 : 1693-7.
- 2 Singh JA, et al. Arthritis Care Res. 2016 ; 68 : 1-25.
- 3 Dixon WG, et al. Ann Rheum Dis. 2010 ; 69 : 522-8.
- 4 Curtis JR, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 ; 66 : 990-7.
- 5 Yun H, et al. Arthritis Rheumatol. 2016 ; 68 : 56-66.
- 6 Matsuno H. Mod Rheumatol. 2015 ; 25 : 38-42.